

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

N° 793

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

COUTRIS Gérard

Né le 9 Septembre 1941, à Nemours - Seine-et-Marne

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Attaché-assistant de Biophysique Médicale de la Faculté de Médecine de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1968

SECRÉTION DE THYROCALCITONINE PAR LES
CANCERS THYROÏDIENS MËDULLAIRES
A STROMA AMYLOÏDE

Président : Monsieur J. HAMBURGER, Professeur

Année 1968

THÈSE

N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

COUTRIS Gérard

Né le 9 Septembre 1941, à Nemours - Seine-et-Marne

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Attaché-assistant de Biophysique Médicale de la Faculté de Médecine de Paris

Présentée et soutenue publiquement le.....1968

SECRÉTION DE THYROCALCITONINE PAR LES CANCERS THYROÏDIENS MÉDULLAIRES A STROMA AMYLOÏDE

Président : Monsieur J. HAMBURGER, Professeur



A mes parents,

Votre générosité et votre droiture auront toujours
été mes meilleurs guides.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554033_0022

A Monsieur le Professeur

Jean HAMBURGER,

Professeur de Clinique Néphrologique,
Médecin de l'hôpital NECKER,

qui me fait le très grand honneur de bien vouloir
présider cette thèse,

En témoignage de ma profonde reconnaissance et
de ma très respectueuse admiration,

A Monsieur le Professeur

Louis BUGNARD,

Professeur de Biophysique Médicale.

qui m'a accueilli comme Assistant, et m'a
permis de poursuivre ce travail dans son service.

En témoignage de ma très vive reconnaissance et
de mon respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé

Gérard MILHAUD,

Professeur Agrégé de Physique

Médicale, Biologiste des Hôpitaux,

qui m'a accueilli au Laboratoire des Isotopes
et qui a bien voulu diriger ce travail.

En témoignage de respect et de vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur

J.J. BERNIER

Médecin de l'hôpital SAINT LAZARE,

A Monsieur le Professeur

M. TUBIANA,

Professeur de Physique Médicale,

Médecin de l'Institut Gustave Roussy

qui ont permis ce travail en me donnant accès
auprès de leurs malades.

Qu'ils soient assurés de ma très grande gratitude
et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Dr.R. GERARD-MARCHANT.

A Madame le Dr. LAMBERT,

Anatomopathologistes de l'Institut
Gustave Roussy.

qui ont fait bénéficier ce travail de leur grande
compétence,

En témoignage de ma reconnaissance la plus vive,
et de ma respectueuse amitié.

A Monsieur le Docteur M.S.MOUKHTAR
Maître de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

qui m'a guidé lors de l'interprétation statistique des résultats,
En témoignage de ma reconnaissance et de mon amitié,

A Madame PEPAULT-STAUB
Docteur es-Sciences
Chargée de recherches au C.N.R.S.

dont l'amitié s'est constamment manifestée
au cours de ce travail.

A MM. DUBERT et STAUB,
dont la collaboration m'a été particulièrement précieuse,

A tous mes amis du Laboratoire des Isotopes et du Service de Biophysique Médicale du C.H.U. de SAINT ANTOINE,

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur LENEGRE,

Monsieur le Professeur OUENU,

Monsieur le Docteur MEILLERE,

Monsieur le Professeur DECOURT.

A mes Maîtres durant l'Externat :

Madame le Docteur AUBRY,

Monsieur le Professeur MERLE D'AUBIGNE,

Monsieur le Professeur DEPARIS,

Monsieur le Docteur WELTI,

Monsieur le Professeur RICHET,

Monsieur le Docteur FAULON,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (P.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIPOUD (A.), HAZARD (P.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), OUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

Doyen

Georges BPOUET

1er Assesseur

Daniel BARCETON

2ème Assesseur

Jean GOSSET

I. PROFESSEURS

I° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TUURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESCREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (P.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
-	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	ROYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)

Parasitologie	N ...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	3 RUMPT (L.C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
-	PEQUIGNOT (H.)
-	TURIAF (J.)
Pathologie respiratoire	MAUPICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.P.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PAPROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESCREZ (H.)
Technique chirurgicales et chirurgie expérimentale	N ...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N ...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale	BOUPLIERE (F.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
-	SCHERPER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
-	GOUGEROT (L.)
-	POUCAYROL (J.Cl.)
-	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
- (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Clinique chirurgicale (Cochin)	LEGER (L.)
- (Beaujon)	LOPTAT-JACOB (J.L.)
- (-)	BAUMANN (J.)
- (Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
- (Saint Antoine)	GOSSET (J.)
- (Salpêtrière)	SICARD (A.)
- (Tenon)	OLIVIER (Cl.)

MM.

Clinique de chirurgie orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (P.)
- - (Foch)	PADOVANI (P.)
- - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (BROCA)	HUQUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint Louis)	DECOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales : (Bicêtre -	DEPARIS (M.)
)Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	N ...
)Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
)Saint Antoine	CONTE (M.)
(Saint Antoine	KOUPILSKY (P.)
)Saint Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale préventive (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales : (Baudelocque	LACOMME (M.)
)Saint Antoine	MERGER (P.)
Clinique obstétricale et gynécologique Port-Royal	VAPANGO (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
- - - (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint Vincent de Paul)	THIEFFRY (S.)

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologie (F. Vidal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMAPT (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	DAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (P.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRE (R.)
Hydrologie et)	) BOUSSER (J.)
Climatologie (	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine :	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAPOLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADUPO (P.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
-	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
-	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie pathologique	GOUYGOU (M.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
-	GONNARD (P.)
-	NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CEP BONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
-	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.)
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.)

IV. PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller Administratif	Mlle CHAINTREUIL
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	Dr. HAHN (A.)
Conservateurs	MlleS DUMAITRE (P.)
	LAURENT (H.),
	LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	(Mme CONTET (J.),
	) FORGET (F.),
	(Mlle DUROZOY (M.F.)
	) ROBERGE (D.),
	(Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Le carcinome médullaire à stroma amyloïde du corps thyroïde est une forme rare de cancer thyroïdien qui a été individualisée récemment. Nous en avons réuni huit cas qui sont rapportés dans le chapitre I.

L'évolution clinique du cancer thyroïdien médullaire à stroma amyloïde semble incompréhensible si l'on classe ce carcinome parmi les cancers indifférenciés : elle apparaît beaucoup plus explicable si l'on admet l'hypothèse histogénétique de WILLIAMS, selon laquelle le carcinome médullaire à stroma amyloïde du corps thyroïde est un cancer différencié à partir de cellules thyroïdiennes non vésiculaires et sécrétant peut-être une hormone : la thyrocalcitonine. Les connaissances actuelles sur lesquelles est fondée cette hypothèse sont rappelées au chapitre II.

Le cancer thyroïdien médullaire à stroma amyloïde pose un problème biologique qui est désormais résolu : nous apportons la preuve de la production exagérée de thyrocalcitonine par la tumeur thyroïdienne et ses métastases ainsi que de son hypersécrétion. Ces résultats constituent l'apport personnel de ce travail ; ils seront présentés dans un troisième chapitre après l'exposé des méthodes de dosages employées.

Nous discuterons ensuite d'une part la valeur des critères d'identification de la thyrocalcitonine, d'autre part certains aspects du métabolisme calcique des malades. Nous évoquerons enfin le syndrome d'hypercalcémie, dont le cancer médullaire représente le seul exemple certain.

HISTORIQUE

En 1951, R.C. HORN décrit sept cas de cancer thyroïdien d'un type morphologique particulier, dont certains se rapprochent de l'entité anatomo-clinique isolée en 1959 par HAZARD J.B., HAWK M.D. & CRILLE G. : "le cancer médullaire est caractérisé par un aspect histologique solide, non vésiculaire, la présence de substance amyloïde dans le stroma et une fréquence élevée de métastases ganglionnaires. La tumeur est cliniquement de malignité relativement modérée malgré son caractère indifférencié. Il est important de la distinguer, d'une part de la forme solide hautement maligne du cancer anaplasique, et d'autre part, du carcinome papillaire".

De 1959 à 1965, les cancers thyroïdiens antérieurement opérés sont ré-examinés sous l'angle de cette nouvelle entité. C'est par la révision de collections anciennes et par la pratique de colorations spéciales que les différentes particularités histologiques et cytologiques ont pu être définies et reliées à un certain nombre de caractères cliniques, propres à cette forme particulière de cancer thyroïdien.

En 1965 et en 1966, WILLIAMS E.D., BROWN C.L., DONIACH I. (1966), WILLIAMS E.D. (1966,b) WILLIAMS E.D. et POLLOCK (1966) étudient cette forme de cancer. Mais alors que la symptomatologie anatomoclinique s'enrichit, devenant de plus en plus caractéristique, le lien entre les différents symptômes reste inexpliqué. Tout aussi inexpliqué est le contraste entre l'aspect histologique "indifférencié" de la tumeur et son évolution relativement favorable.

En 1966, WILLIAMS (1966,a) propose l'hypothèse d'un cancer différencié vers un type particulier, de cellules capables de sécrétion endocrine parafolliculaire .

Nous nous sommes attachés à étudier le type de sécrétion des carcinomes médullaires à stroma amyloïde, dans le service du Pr. Agr. G. MILHAUD, qui travaillait depuis plusieurs années dans le domaine de la thyrocalcitonine.

o o

o

CHAPITRE I : HISTOLOGIE & CLINIQUE DES CARCINOMES
MEDULLAIRES A STROMA AMYLOIDE DU CORPS
THYROÏDE

Le carcinome médullaire à stroma amyloïde du corps thyroïde doit être classé parmi les cancers thyroïdiens indifférenciés, si l'on se réfère aux critères histologiques habituels, mais en est très différent, tant par l'évolution, que par un ensemble de particularités histologiques.

Nous étudierons donc d'abord les aspects anatomo-pathologiques du carcinome médullaire à stroma amyloïde.

I. ANATOMO-PATHOLOGIE

Nous étudierons d'abord macroscopiquement la thyroïde, et les adénopathies avant de voir les particularités histologiques du tissu cancéreux.

A. Aspect macroscopique

HAZARD, HAWK & CRILE notent en 1959 que la tumeur réalise au niveau du corps thyroïde une masse ferme, voire franchement dure, irrégulièrement bosselée d'extension variable, atteignant indifféremment un lobe ou l'autre, rarement les deux : la localisation isthmique est nettement moins fréquente. La capsule thyroïdienne semble le plus souvent respectée, ce qui autorise dans ce cas une thyroïdectomie subtotale, extracapsulaire, de règle devant tout cancer thyroïdien : ainsi, sur cette pièce d'exérèse, le lobe atteint est peu modifié dans sa morphologie : c'est par la palpation que l'on peut le mieux apprécier la taille de la tumeur et sa dureté. A la coupe, au sein d'un tissu thyroïdien subnormal, apparaît le nodule tumoral fait d'un tissu blanchâtre

aux limites nettes, mais non encapsulé, comportant quelques zones chamoisées ou hémorragiques. Mais la prolifération tumorale peut avoir envahi la capsule thyroïdienne, et détruit la presque totalité du corps thyroïde, qui n'est plus reconnaissable, et se présente comme une masse bosselée adhérente aux structures voisines en particulier à la trachée, parfois en continuité avec une polyadénopathie des chaînes récurrentielles, jugulo-carotidiennes, sus-claviculaires et même médiastinales (HAZARD & Coll. citent un cas d'envahissement de la veine innommée à partir d'un foyer métastatique médiastinal voisin).

Dans ces conditions, l'étendue des lésions rend illusoire toute tentative d'exérèse chirurgicale, on se limite alors généralement au prélèvement d'une adénopathie, dans un but biopsique : ces aspects ont déjà été précisés dans l'important travail de WOLLNER & coll., qui comprend 880 cas de cancers thyroïdiens.

Il faut enfin noter que, selon HAZARD & coll., il existe un rapport entre la durée de l'évolution et le caractère massif de la diffusion loco-régionale de la prolifération néoplasique.

Adénopathies métastatiques :

Les chaînes cervicales sont précocément atteintes. Les adénopathies sont souvent bilatérales même lorsque l'atteinte thyroïdienne est encore unilatérale. L'envahissement commence par les chaînes récurrentielles, puis jugulo-carotidiennes, et enfin spinales. L'extension atteint par la suite les ganglions sus-claviculaires puis les chaînes médiastinales.

L'aspect macroscopique des métastases ganglionnaires reproduit celui de la tumeur thyroïdienne primitive : ganglions durs, bosselés, de nombre et de taille très variables, plus ou moins fixés - ils sont

en général plus adhérents aux organes adjacents que les adénopathies des cancers papillaires - blanchâtres avec quelques zones hémorragiques. Leur capsule est le plus souvent respectée.

Autres métastases :

Le cancer médullaire est susceptible de métastases très disséminées. Les plus fréquentes, après les métastases ganglionnaires, semblent être osseuses, pulmonaires et médiastinales ; les métastases hépatiques existent assez souvent (5 cas sur 20 autopsies de WILLIAMS et 1 cas, parmi nos observations personnelles), et ne revêtent donc pas le caractère exceptionnellement rare qu'elles ont dans les autres cancers thyroïdiens.

Le caractère particulièrement aberrant de certaines métastases sera montré par l'observation que nous présenterons : malade présentant une tumeur testiculaire, cliniquement primitive, traitée par orchidectomie. L'aspect histopathologique est en faveur d'un disembrvome. Après révision des coupes, apparaît une erreur : l'éventualité d'un carcinome secondaire est envisagée et la présence de rares plages d'amylose, passée jusque là inaperçue, oriente la recherche d'une étiologie thyroïdienne.

B. Aspect microscopique :

Les premières descriptions dues à HAZARD, CRILE, DINSMORE, HAWK et KENYON en 1965 furent précisées à l'aide d'une série de 21 cas par HAZARD et coll.

1. Un cancer "solide", dont la dureté est le premier caractère macroscopique qui puisse être noté : c'est le plus évident et le plus constant. La découverte d'amylose lors de l'étude des coupes histologiques vient confirmer le diagnostic. Les cellules tumorales sont disposées en nappes compactes et homogènes, dissociées

par un stroma irrégulier et de densité variable, qui entoure des îlots cellulaires, eux-même de forme et de taille variables. Bien qu'elle ne soit pas encapsulée, la prolifération épithéliale apparaît nettement séparée du tissu thyroïdien, environnant par une importante stroma-réaction. Il existe cependant des zones neu étendues d'envahissement du tissu thyroïdien par les éléments tumoraux. On n'observe pas de nécrose centrale de la tumeur, ce qui la différencie notablement des cancers anaplasiques.

2. Un cancer "indifférencié", si l'on se réfère à l'absence de toute formation vésiculaire typique. Cependant, quelques ébauches de vésicules dépourvues de tout signe de sécrétion colloïde sont rarement décelées.

Il n'existe pas de formation papillaire typique.. HAZARD & coll. signalent un aspect pseudo-papillaire, retrouvé par WILLIAMS & coll. (1966), uniquement sur des coupes qui apparaissent mal fixées. Cytologiquement, les différents types cellulaires rencontrés n'évoquent pas une différenciation des cellules vésiculaires.

3. Ce n'est pas un cancer anaplasique : nous avons déjà signalé l'absence de nécrose (absence totale dans les 21 cas de HAZARD, présence d'un seul cas de nécrose importante dans les 67 cas de WILLIAMS), le caractère très nettement délimité du tissu néoplasique, même dans les cas où la tumeur est macroscopiquement très envahissante. Par ailleurs, si l'examen complet d'une coupe peut mettre assez souvent en évidence des mitoses, celles-ci restent très rares.

4. Les types cellulaires : il existe un certain polymorphisme cytotologique. Typiquement, la cellule néoplasique est de taille moyenne (13 ± 3 microns), avec une membrane cytoplasmique mal définie, un cytoplasme finement

granuleux, éosinophile : le noyau arrondi, aux contours réguliers, central, de taille proportionnelle à l'ensemble des éléments de la cellule, contient une chromatine finement noussièreuse et un nucléole. Certaines cellules sont binucléées et même tri et plurinucléées. Le rapport nucléo-cytoplasmique est normal.

Les cellules peuvent être arrondies ou polyédriques et fusiformes. Ces deux derniers types semblent être les plus fréquents. Les cellules fusiformes ont un noyau ovalaire et souvent hyperchromatique. Ces variations cytologiques apparaissent nettement lors de l'examen d'un assez grand nombre de cas, mais, pour une même tumeur, on est frappé par le monomorphisme de la prolifération néoplasique, composée de plages de cellules identiques. Mais, si au sein d'une plage, on n'observe en général qu'un seul type cellulaire, on trouve assez souvent une juxtaposition de plages de type différent : l'association la plus commune est celle de plages à cellules fusiformes et de plages à cellules polyédriques. Les mitoses sont rares. Il n'y a que peu d'anomalies cytonucléaires.

5. Autres caractéristiques des cellules :

a) les colorations argentiques

HAZARD & coll. dès 1959, remarquent l'analogie histopathologique des tumeurs carcinoïdes et des cancers médullaires. En 1966, WILLIAMS & coll. utilisent les techniques argentaffines de GLEES MARSLAND & BODIAN sur des coupes de cancer médullaire : la majorité des 34 cas testés contiennent quelques cellules dont la réponse est positive, parfois très fortement. ce point est tout à fait primordial : il est à l'origine de recherches systématiques de symptômes :

- cliniques, évoquant une tumeur carcinoïde,

- biologiques, : hydroxytryptophane, hydroxytryptamine, kinines, ou de substances analogues thyrocalcitonine ou substances thyrocalcitonine-like.

b) Mucicarmin et PAS :

Le glycogène peut être mis en évidence dans les coupes par la méthode de BEST au carmin : il contribue à la positivité des réactions PAS.

Ces réactions positives à la technique acide périodique Schiff sont le fait de cellules qui apparaissent exercer une réaction macrophagique. La recherche d'une activité sécrétoire semble nécessaire devant la ressemblance avec les tumeurs carcinoïdes. Le caractère peu marqué des réactions PAS au sein des cellules tumorales est à rapprocher de leur absence d'aspect sécrétoire en microscopie électronique. Nous verrons par ailleurs que les cellules normales dont semblent dériver les cellules tumorales n'ont pas de réaction PAS positive.

6. Le stroma : nous avons envisagé sa topographie générale avec notre description de l'architecture globale de la tumeur; il faut cependant souligner sa grande variabilité. Limité parfois à quelques larges faisceaux de fibres collagènes circonscrivant les boyaux épithéliaux, il apparaît à la fois plus étendu et plus dense à la périphérie de la tumeur, lui conférant ainsi un aspect bien limité. La prolifération du stroma réalise parfois un aspect histologique évoquant un processus squirrheux avec de rares travées épithéliomateuses grêles, éparées dans un tissu collagène qui constitue l'essentiel de la tumeur. Le stroma des métastases ganglionnaires présente ces mêmes caractères généraux.

Ceux-ci ne sont pas particuliers aux cancers médullaires de la thyroïde. Cependant, les remaniements de ce stroma sont des éléments essentiels du diagnostic histopathologique de cette forme décrite par HAZARD et généralement admise. Nous envisagerons donc d'une part le dépôt de substance amyloïde, d'autre part les foyers de calcification.

a) la substance amyloïde : c'est un caractère histologique fondamental, dans la définition de la maladie :

* mise en évidence : dans sa description princeps, HAZARD emploie des colorations à l'hématoxyline-éosine, à l'hématoxyline-éosine-bleu de méthylène et au crystal violet, sur des coupes préalablement fixées au formol et au liquide de ZENKER.

Dans la grande majorité des cas de WILLIAMS & coll. la substance amyloïde a été identifiée par au moins deux des trois colorations les plus habituelles : rouge Congo, crystal violet, thioflavine T. Dans deux cas, seule la thioflavine T donna un résultat positif, dans quatre cas, seules les colorations à l'hémalum-éosine donnèrent un résultat, la substance amyloïde étant identifiée par son aspect amorphe et éosinophilique, et la présence de couleurs anormales lorsque la coupe est étudiée au travers de deux polaroïds croisés. On peut utiliser cette propriété de biréfringence de la substance amyloïde avec d'autres colorations, notamment celle au rouge Congo.

* résultats : le plus souvent, le dépôt amyloïde est observé aisément dans la tumeur et ses métastases : mais il faut souligner le caractère inégal de sa répartition, qui peut en rendre difficile le diagnostic. Les dépôts les plus volumineux appartiennent au stroma, ils sont parfois massifs, isolant des travées épithéliales grêles, parfois plus dis-

crets, plaqués contre les cellules tumorales ou dans l'adventice des vaisseaux au sein de la tumeur. Ces dépôts amyloïdes peuvent être circonscrits par une réaction gigantomaculaire comparable à celle que l'on observe au voisinage de corps étrangers. Ce dernier point sera étudié au chapitre 2, car il est à l'origine d'un essai d'explication pathogénique de ce dépôt.

WILLIAMS et coll. signalent enfin la possibilité de dépôt de substance amyloïde à distance, notamment dans les glomérules rénaux, lors des carcinomes secondaires très étendus, en dehors même d'une métastase rénale, semble-t-il.

* interprétation des résultats : tant pour WILLIAMS que pour HAZARD, la substance est nécessaire au diagnostic de cancer thyroïdien médullaire. Mais nous verrons que étudiant les tumeurs spontanées chez l'animal, WILLIAMS en a retrouvé certaines reproduisant sur le plan cytologique très exactement les tumeurs médullaires humaines, au fait près que le dépôt amyloïde est très peu fréquent. Nous verrons la très grande importance de cette étude parallèle pour les conceptions histogénétiques.

* diagnostic histologique différentiel : il pose deux problèmes : d'une part, la présence de substance amyloïde dans un processus néoplasique permet presque d'affirmer le diagnostic de cancer primitif thyroïdien médullaire : il est habituel de considérer que le plasmocytome est la seule autre tumeur éventuellement susceptible de donner un dépôt amyloïde : une discussion diagnostique peut s'imposer dans les formes histologiques où les cellules semblent isolées, surtout s'il existe des métastases osseuses.

D'autre part, il existe des cancers thyroïdiens solides indifférenciés, ressemblant cytologiquement quelque peu

aux cancers médullaires à stroma amyloïde, mais n'ayant pas cette dernière caractéristique. Ces cancers posent un problème nosologique délicat, d'autant plus que l'importance des dépôts amyloïdes est variable, dans les cancers médullaires. Cependant, nous verrons sur des arguments cliniques et biologiques qui font partie de notre travail personnel, qu'il apparaît souhaitable de les distinguer.

b) les calcifications tumorales : les cancers médullaires présentent de façon très fréquente des calcifications dont l'aspect est assez particulier : il s'agit de plus souvent de microcalcifications localisées, situées dans le stroma : les calcifications étendues et diffuses sont beaucoup plus rares (environ 10 % des cas de WILLIAMS). Ces calcifications localisées peuvent évoquer au premier abord des calcosphérites ou psammomes, mais, malgré une étude très soignée des coupes, l'aspect feuilleté caractéristique des psammomes n'est que très exceptionnellement retrouvé.

7. Aspect microscopique des métastases osseuses :

L'os contient des plages de tissu métastatique mais la substance amyloïde est absente. On note parfois des aspects en "rosette", ailleurs, des aspects pseudo-acineux. Le tissu métastatique n'érode pas l'os, il n'y a pas de nécrose périfocale pouvant expliquer l'aspect condensé des lésions.

2. CLINIQUE

Cependant, l'entité que constitue le cancer médullaire à stroma amyloïde du corps thyroïde est très récente : elle commence à être mieux connue et à être recherchée, en sorte que dans les cas où un élément biologique existe précocément, les colorations histologiques spécifiques de l'affection permettront un diagnostic à ce stade.

I. La tumeur thyroïdienne :

Elle peut amener le malade à consulter devant l'apparition progressive d'une "grosseur" cervicale. Il faut cependant noter que la tumeur thyroïdienne reste parfois au second plan au début, les adénopathies cervicales étant beaucoup plus développées.

Très petite à l'origine, alors plus discutée ou affirmée, elle peut en général lobaire, plus rarement isthmique. Elle semble très bien circonscrite. Son caractère constant est la dureté. Elle est parfois sensible à la palpation. A un stade plus avancé, elle peut envahir toute la thyroïde, ou elle déforme irrégulièrement en une masse bosselée d'une dureté de bois. Il n'y a pas de réaction cutanée inflammatoire : les tissus sus-jacents sont normaux, mais la tumeur peut y adhérer. A un stade encore plus tardif, elle peut se continuer dans les chaînes ganglionnaires jugulo-carotidiennes elles-mêmes envahies.

Notons qu'en aucun cas, la tumeur thyroïdienne ne saurait évoquer un adénome thyroïdien, ou au contraire un goître d'hypo-thyroïdie. Il n'existe aucun signe clinique ni biologique d'hyperthyroïdie : par ailleurs, quand se manifestera au cours de l'évolution une hypothyroïdie, l'aspect de la thyroïde sera indiscutablement malin.

2. Les adénopathies cervicales :

C'est le siège métastatique de loin le plus fréquent de ce cancer. Pour HAZARD & coll., elles sont présentes dans 48 % des cas, si l'on ajoute l'apparition chez les malades n'en ayant pas au moment du diagnostic. Pour WOOLNER et coll. la fréquence est de 50 % : pour WILLIAMS & coll., elle est de 66,7 % et de 75 % pour IBANEZ (1967).

Tous nos cas personnels avaient des adénopathies jugulo-carotidiennes : mais la recherche d'antécédents

nous a montré que la maladie évoluait depuis déjà plusieurs années.

Ces adénopathies précèdent souvent la tumeur thyroïdienne d'assez longtemps, et se présentent alors comme une adénopathie cervicale chronique, d'étiologie indéterminée en l'absence d'examen histologique.

Leur nombre et leur taille s'accroît progressivement, occupant d'abord des chaînes jugulo-carotidiennes puis spinales, et sus-claviculaires. Mais, quel que soit leur volume, deux caractères sont à souligner.

- * leur dureté : véritable "dureté de bois", sans jamais de zone de ramollissement.
- * leur sensibilité : ce caractère ne nous a pas semblé constant, bien que plusieurs fois retrouvé à la palpation des adénopathies. Notons enfin que ces ganglions mobiles au début, vont progressivement se fixer aux plans voisins. Aucune réaction inflammatoire cutanée.

3. Les métastases à distance :

Elles ont trois sièges d'élection :

a) le médiastin et les poumons :

C'est le siège principal des métastases de ce cancer. Il est noté dans 4 cas sur 20 par WILLIAMS & coll. (1966). Dans un de nos cas, il existait une image miliaire des : deux champs pulmonaires.

b) le foie :

C'est l'un des sièges métastatiques les plus fréquents, noté dans cinq cas sur 20 par WILLIAMS et coll. (1966) et dans un de nos cas personnels. Ces métastases hépatiques sont à souligner car les autres cancers thyroïdiens ne donnent que très exceptionnellement des métastases hépatiques.

c) le souelette : dans un de nos cas, il y avait des métastases osseuses multiples, réalisant un aspect radiologique de miliaire osseuse simulant une ostéopécilie.

En dehors des métastases ganglionnaires cervicales et des trois sièges étudiés, d'autres organes peuvent être atteints (un de nos malades présentait une métastase testiculaire) mais aucune systématisation ne semble possible.

En dehors des signes liés directement à la tumeur ou à ses métastases, un certain nombre de symptômes doivent faire penser à la nature précise d'un cancer thyroïdien lorsqu'ils existent, voire le faire rechercher.

La raison et le mécanisme de leur association au cancer médullaire ne sont pas clairs, mais ne semblent pas aléatoires. Pour apprécier à leur valeur l'importance de ces associations, il faut noter que la fréquence du cancer médullaire à stroma amyloïde parmi les cancers thyroïdiens est chiffrée de 3,5 % (HAZARD) à 6,5 % (WOOLNER & coll.). Nous étudierons successivement les trois principaux tableaux en association avec le cancer médullaire :

- Phéochromocytome,
- Neurofibromatose,
- Syndrôme de type carcinoïde

Cancer médullaire et phéochromocytome :

Cette association morbide mérite d'être soulignée : reprenant quinze cas publiés et deux cas personnels d'association phéochromocytome-cancer thyroïdien, WILLIAMS retrouve 11 cas de cancers médullaires certains sur les 17 cas, et au moins un autre cancer médullaire probable sur les 6 autres. La rareté du cancer médullaire rend très significative cette association.

La symptomatologie clinique du phéochromocytome n'est pas changée par la présence de la tumeur thyroïdienne. Il s'agira plus souvent d'un malade atteint d'une grande instabilité tensionnelle avec crises d'hypotension orthostatique que d'une typique hypertension paroxystique. Les moyens diagnostiques para-cliniques seront les moyens habituels : test à la Régitine, dosage des catécholamines urinaires et de l'élimination d'acide vanillylmandélique, rétroperitoneumectomie.

Ce dernier examen est capital ; car il va montrer assez souvent une atteinte des deux surrénales, ce qui est rare dans les phéochromocytomes isolés ; ce fait peut faire reprendre les antécédents familiaux, et retrouver une atteinte surrénalienne analogue ou une tumeur thyroïdienne qui n'avaient pas été notées. Il faut donc envisager l'éventualité d'une atteinte génétique, ce qui expliquerait la co-existence de symptômes apparemment sans relation. Le déterminisme reste tout à fait obscur.

Cancer médullaire et neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN :

Des stigmates cutanés de maladie de RECKLINGHAUSEN avaient déjà été parfois notés dans le travail précédent de WILLIAMS. Leur recherche fit l'objet d'investigations anatomo-cliniques systématiques de WILLIAMS et POLLOCK. L'association d'un phéochromocytome et de neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN était bien connue ; celle de phéochromocytome et de cancer médullaire publiée dans le travail précédent. Ces deux associations ne sont pas indépendantes et la présence de phéochromocytome, neurofibromatose lors d'un cancer thyroïdien signent pratiquement la nature médullaire à stroma amyloïde du cancer. Il s'agit en général de neurofibromes de la face (lèvres, paupières, langue) dont l'analyse histologique a confirmé la nature ; ailleurs, on trouve des taches cutanées pigmentées "café au lait", que nous avons vu apparaître chez l'un de nos malades au cours de l'évolution.

Cancer médullaire et syndrome carcinoïde :

Il semblait logique de rechercher des signes de la série carcinoïde sur les ressemblances histologiques du cancer médullaire et des tumeurs carcinoïdes. Deux troubles ont été fréquemment retrouvés : le flush syndrome et la diarrhée motrice.

* le flush syndrome : il est assez typique quand il existe, avec ses bouffées de chaleur et les crises alternées de pâleur et de vultuosité faciales. Il est à distinguer des crises de vaso-constriction des extrémités des membres avec acroparesthésies que l'on a souvent dans les phéochromocytomes. Cependant, le diagnostic n'est pas toujours facile. Des dosages de 5-HI.AA ont été pratiqués mais n'ont pas révélé d'excès de sécrétion, si ce n'est dans un cas de cancer médullaire dénué de tout signe de la série carcinoïde.

* la diarrhée motrice : elle nous semble plus fréquente que le flush syndrome : nous l'avons retrouvée chez quelques-uns de nos malades. WILLIAMS & POLLOCK avaient déjà remarqué le caractère particulièrement impressionnant de la diarrhée de leur deuxième observation et citant GREEN & coll. ROSENSTEIN & ENGELMAN notaient : "la relation entre la neurofibromatose et la diarrhée est incertaine mais par analogie avec l'association connue neurofibrome/diarrhée, il y a possibilité d'une liaison humorale".

En reprenant les 67 cas étudiés histologiquement avec BROWN & DONIACH, WILLIAMS retrouve 41 cas dont le dossier clinique soit exploitable cliniquement. Sur ces 41 cas, 12 sont porteurs d'une diarrhée motrice très sévère.

On peut noter que la diarrhée est fonction de l'étendue de la tumeur : sur les 12 cas diarrhéiques, 10 étaient trouvés chez les 17 malades atteints des formes les plus étendues.

La liaison entre la tumeur et la diarrhée est apparue absolument indiscutable :

- dans les observations de WILLIAMS, sur les 12 cas, 4 ont vu disparaître leur diarrhée très rapidement après l'intervention sur la thyroïde : sur ces 4 cas, on note 3 cas de diarrhée récidivante à l'occasion d'un développement d'une métastase importante.
- dans l'observation de BERNIER, BOUVRY CATTAN & PROST, la diarrhée durait depuis plus d'un an, et ~~ab~~ cédé dans les heures suivant l'exérèse tumorale.

Cette diarrhée motrice peut être le premier signe du cancer médullaire. C'est la diarrhée motrice pure : la durée du transit intestinal est réduite à quelques heures. On n'observe aucune alternance diarrhée-constipation : les examens radiologiques confirmant l'absence d'obstacle mécanique ou d'anomalie morphologique locale. L'analyse coprologique est muette en l'absence de surinfection bactérienne ou parasitaire (l'une de nos malades diarrhéique était d'interprétation difficile, car issue d'une région à endémie parasitaire).

Aucune anomalie des fonctions exocrines des glandes digestives n'est trouvée. Il n'existe pas d'intolérance alimentaire. Il n'existe pas davantage de cause évidente à distance : aucun signe d'hyperthyroïdie, aucun signe neurogène.

AU TOTAL, il s'agit d'un cancer thyroïdien à métastases ganglionnaires cervicales nombreuses et fréquentes, pouvant s'accompagner de signes qui, bien qu'inconstants, sont de très grande valeur diagnostique lorsqu'ils existent :

- a) présence d'une métastase hépatique,
- b) association à un phéochromocytome uni ou bilatéral, avec éventuellement une notion familiale,
- c) association à des stigmates de neurofibromatose,
- d) association à un syndrome carcinoïde et ses deux composantes : le flush syndrome et surtout la diarrhée motrice.

motrice

Le diagnostic : nous avons vu combien il était difficile de de suspecter cliniquement de façon précoce, tant les tableaux sont au début fragmentaires. Chaque fois que l'atteinte thyroïdienne est supposée, sans être décelable cliniquement, une cartographie à l'iode radioactif pourra montrer un nodule froid, de volume réduit. Mais le diagnostic de certitude revient à l'histologie : soit sur une adénopathie facilement biopsiable, soit sur une pièce opératoire : la présence de substance amyloïde signe le diagnostic. Seul le plasmocytome peut parfois donner aussi un dépôt amyloïde, mais les autres caractères histologiques et cytologiques de la coupe permettent le diagnostic. Cependant, le dépôt de substance amyloïde est d'importance variable, et sa distribution est irrégulière : on ne pourra affirmer son absence qu'après lecture de plusieurs coupes. Les autres diagnostics qui peuvent être évoqués sont essentiellement le sympatho-blastome, les insulomes et les tumeurs carcinoïdes (HAZARD & Coll.), le sarcome neurogénique et les paragangliomes non chromaffines (IBANEZ, 1967). Nous verrons qu'il est désormais possible de faire un diagnostic biologique, ceci étant le travail personnel de cette thèse.

o o

o

Le traitement : il est difficile à systématiser tant la diffusion est variable. La chirurgie et l'irradiation sont les deux thérapeutiques.

Le traitement chirurgical, suivant les cas, la lobectomie subtotale ou totale avec ou sans isthmectomie, la thyroïdectomie totale sont préconisées. On pratiquera chaque fois qu'il sera possible une exérèse des chaînes ganglionnaires envahies ou supposées envahies en sachant que la chirurgie ne peut pas toujours être radicale, en raison des adhérences du tissu néoplasique aux plans adjacents ou de l'envahissement des chaînes médiastinales.

On a tendance à pratiquer des interventions plus larges que dans les cancers autres thyroïdiens, car le pronostic relativement plus favorable du néoplasme rend plus légitime un essai d'intervention curatrice.

La radiothérapie, complète le traitement chirurgical : parfois elle est possible seule. On pratiquera une cobaltothérapie par champs sur les adénopathies inextirpables.

L'évolution : est lente, relativement aux autres cancers thyroïdiens : ce peut être a posteriori, un argument diagnostique. Le début de l'affection chez deux de nos malades date de plus de 18 ans.

En dehors de l'extension, de la dissémination métastatique, et du développement des symptômes liés aux affections associées au cancer médullaire, certaines complications peuvent apparaître :

* Localement, nous avons noté un seul cas de parésie récurrentielle, mais le nombre de nos observations reste limité,

* Les métastases osseuses peuvent se compliquer de fractures spontanées.

* Un phéochromocytome associé présente les mêmes risques vasculaires qu'un phéochromocytome isolé (WILLIAMS & POLLOCK, 1966).

Il est à noter que malgré la grande fréquence des métastases pulmonaires et hépatiques, nous n'avons pas retrouvé de complications qui leur soient associées. Il semble enfin difficile de systématiser les complications de certaines métastases rares (testicule, ovaire, coeur, plèvre ...). Enfin, en dehors même de l'exérèse chirurgicale, l'hypothyroïdie qui survient devant l'évolution semble liée au moins autant à la radiothérapie qu'à l'envahissement du tissu sain par le tissu néoplasique.

o o

o

OBSERVATIONS

Cas N° 1 : Monsieur CES ... (41 ans)

Ce malade consulte à l'Institut Gustave Roussy en mai 1959, alors qu'il était âgé de 32 ans, pour une tumeur thyroïdienne dont il connaissait l'existence depuis l'âge de 25 ans. Sa voix s'était modifiée en 1957, mais ce n'est qu'en mars 1959 qu'il est observé à NECKER (Dr. LOMBROSO). On pratique plusieurs drill-biopsies de la thyroïde : l'aspect histologique est nettement en faveur d'un carcinome, dont le type est difficile à préciser, probablement glandulaire peu différencié. Le corps thyroïde a une dureté de bois, et surtout, du côté droit, une multitude de noyaux très durs, échelonnés depuis la mastoïde jusqu'à l'extrémité externe de la clavicule. Il ne semble pas exister de métastase à distance. Le Pr. REDON pratique le 22 juin 1959, une cervicotomie qui ne peut être qu'exploratrice, car il existe des ganglions fixés tout le long de l'arbre laryngo-trachéal. Un ganglion est prélevé pour examen histologique : ganglion énorme, massivement métastatique, tumeur atypique sans formation vésiculaire, stroma fibreux abondant et dense.

Le malade est alors traité au télécobalt (600 rads) en juillet et août 1959. Cette irradiation n'a apporté aucune régression des masses tumorales. Au début de 1960, l'état local de la tumeur est resté sans changement. Dans les années qui suivent, on assiste à une évolution locale : les ganglions jugulo-carotidiens droits continuent à grossir très lentement. D'autre part, dans la région cervicale gauche supérieure, apparaît une nouvelle masse volumineuse, dure, non fixée et accessible à intervention chirurgicale. En 1961, est apparue une diarrhée qui ne s'est pas aggravée par la suite (Pr. BERNIER). Il n'y a ni trouble cutané, ni vasomoteur.

La fixation thyroïdienne est diminuée à la 48ème heure (2 % en novembre 1967). Les images scintigraphiques suggèrent un étouffement progressif de la thyroïde par les masses tumorales.

Puis, le Dr. GERARD-MARCHANT pose le diagnostic d'un épithélioma médullaire à stroma amyloïde typique. On décide alors de ré-hospitaliser le malade. On ne décèle ni phéochromocytome, ni carcinoïde de l'intestin grêle. L'ablation d'une masse cervicale gauche très dure et mobile est pratiquée le 14 novembre 1967 (Dr. LACOUR). L'activité "thyrocalcitonine" de cette tumeur est dosée. La diarrhée motrice persiste de manière identique.

Cas N° 2 : Monsieur AND ... (37 ans)

subit une orchidectomie gauche en janvier 1967, pour tumeur testiculaire qui est prise pour un carcinome embryonnaire. La lymphographie montre la présence d'adénopathies lombo-aortiques. Survient une adénopathie sus-claviculaire, qui indique une télécobaltothérapie par champs (sus-claviculaire gauche et lombo-aortique). En octobre 1967, de nouveaux ganglions cervicaux gauches apparaissent, et le malade est adressé à l'Institut Gustave Roussy pour y subir un traitement. Le lobe gauche de la thyroïde est dur à la palpation et la cartographie montre l'amputation du lobe gauche. Le Dr. LACOUR pratique le 10 novembre 1967 une lobectomie totale gauche, avec isthmeectomie et curage jugulo-carotidien complet. Cependant, l'exérèse ganglionnaire ne peut être parfaite, en raison de l'extension médiastinale. Le Dr. GERARD-MARCHANT revoit les lames de la tumeur testiculaire, et pose le diagnostic de métastase testiculaire d'un cancer médullo-thyroïdien à stroma amyloïde.

En 1960, le malade s'est refusé à subir un examen isotopique de sa thyroïde, pour "ganglions cervicaux".

En cours d'hospitalisation apparaissent des taches pigmentaires "café au lait" des épaules et du visage. Par contre, on ne retrouve pas chez ce malade ni flush, ni augmentation de l'acide 5-hydroxvindolacétique, ni hypertension artérielle, mais les catécholamines urinaires sont à la limite supérieure de la normale.

Cas N° 3 : Mademoiselle DIM ... (28 ans)

guadeloupéenne, souffrant depuis l'âge de 12 ans d'une douleur à la marche considérée comme une tuberculose osseuse - traitement orthopédique (6 mois dans le plâtre). Il persiste une ankylose de la hanche droite. En 1963, dans le service du Pr. LIEVPE, apparaissent des adénopathies cervicales. Une biopsie (Pr. PERROT) révèle la disparition totale de toute structure ganglionnaire avec des nappes de substance amorphe, prenant le Violet de Paris. En 1964, dans le service du Pr. LIEVPE, cette malade a des adénopathies cervicales bilatérales, des lésions ostéolytiques généralisées, "en nid d'abeille", avec quelques zones de condensation et des calcifications des parties molles. Une biopsie ganglionnaire de la chaîne cervicale droite ne permet pas d'affirmer l'origine de la tumeur. En 1967, à l'Institut Gustave Roussy, les adénopathies sont sous-angulo-maxillaires et angulo-carotidiennes bilatérales; le pôle inférieur du lobe droit de la thyroïde est induré. Une cartographie carotidienne, en juillet 1967, montre une anomalie du lobe droit de la thyroïde au niveau du pôle inférieur. On pratique une thyroïdectomie totale. L'histologie montre qu'il s'agit d'un épithélioma médullaire à stroma amyloïde (Dr. MICHEAU).

Cette malade souffre d'une diarrhée qui disparaît après l'administration de codéine-codéthyline traitement de la diarrhée motrice. Elle n'a ni tache pigmentaire cutanéomuqueuse, ni anomalie tensionnelle. Les catécholamines urinaires sont normales. La radiographie montre une miliaire pulmonaire bilatérale évoquant le BESNIER-BOECK-SCHAUMANN.

La biopsie de l'os montre la présence de métastases sans substance amyloïde. On découvre des métastases hépatiques (taches blanchâtres de 4 mm de diamètre, avec présence de substance amyloïde).

Cas N° 4 : Monsieur ROB... (68 ans)

En octobre 1965, apparaît un syndrome dysentérique (5 selles par jour). Des adénopathies sus-claviculaires gauches, cervicales gauches, axillaires bilatérales, sus-épirochléennes et inguinales sont présentes. Une biopsie ganglionnaire jugulo-carotidienne gauche montre une prolifération tumorale à type de métastase d'un épithélioma des voies aéro-digestives supérieures. La scintigraphie thyroïdienne est normale, sans fixation iodée par les adénopathies. La télécobaltothérapie (6000 R sur les adénopathies cervicales) ne modifie pas l'adénopathie cervicale gauche. En 1968, le Dr. CEPARD-MARCHANT examine une nouvelle biopsie ganglionnaire : "Ganglion massivement métastatique. Il s'agit d'un épithélioma d'architecture médullaire présentant de nombreuses places amyloïdes. On pense donc à une métastase d'origine thyroïdienne."

La scintigraphie faite 48 heures après administration de TSH montre un aspect très asymétrique avec un lobe gauche plus petit et hypofixant. Il n'y a ni métastase hépatique, osseuse, ou pulmonaire. La diarrhée est motrice (Pr. BERNIER).

Cas N° 5 : Madame TAR ... (46 ans)

Cette malade avait une adénopathie larvée antérieure depuis 1950. Une adénopathie sus-claviculaire droite survient en 1967, accompagnée d'amaigrissement et d'asthénie. L'examen histologique montre la processus néoplasique de cette adénopathie. Puis, les adénopathies sont sus-claviculaire droite et gauche, avec un ganglion iusculaire droit : la thyroïde est mobile à la déglutition, avec un nodule dur, indolore, à droite. La scintigraphie de la thyroïde met en évidence une hypofixation du lobe droit en deux zones. Il n'y a pas de fixation par les adénopathies. On pratique une lobectomie droite avec isthmectomie. L'examen de la pièce opératoire montre qu'il s'agit d'un épithélioma médullaire à stroma amyloïde typique. Dans les ganglions, il n'y avait ni sclérose, ni amylose. Il s'agissait toutefois d'une métastase de la tumeur thyroïdienne. On instaure une télécobaltothérapie (5.500 R sur le creux sus-claviculaire droit, 5.000 R sur le médiastin supérieur).

En novembre 1967, cette malade n'a aucun trouble important : la fixation d'iode 131 est normale au niveau du lobe gauche. L'adénopathie médiastinale ne s'étend pas.

Cas N° 6 : Mlle STR ... (13 ans et demi)

Chez cette jeune fille sont pratiquées sept interventions chirurgicales abdominales pour une "maladie de HIRSCHPRUNG", avec fistule recto-vaginale et anus artificiel. Une colectomie totale pratiquée en juin 1957 n'a pas fait céder la fistule recto-vaginale.

En décembre 1967, survient une paralysie récurrentielle. Il existe alors (Institut Gustave Roussy) un lobe thyroïdien droit augmenté de volume et très dur au niveau du pôle inférieur, avec adénopathies également

également très dures, un ganglion sous digastrique gauche et deux ganglions très durs à droite. La scintigraphie montre une absence de fixation au niveau du nodule. Une lobectomie des 3/4 est pratiquée. L'histologie montre qu'il s'agit d'un épithélioma médullaire à stroma amyloïde.

La diarrhée dont se plaignait cette malade a été attribuée à la colectomie. Il est vraisemblable qu'il s'agissait d'une diarrhée motrice.

Cas N° 7 : Monsieur BOV ... (55 ans)

Ce malade subit une lobectomie gauche en 1950, motivée par la présence d'un goître cervical gauche avec adénopathies jugulo-carotidiennes gauches.

L'examen histologique est en faveur d'une tumeur indifférenciée, qui est irradiée à la Fondation Curie. En 1963, apparaît une diarrhée avec dix selles par jour, s'accroissant progressivement et demeurant sans changement depuis 1964, malgré tous les traitements.

En 1966, apparaissent des masses cervicales droites carotidiennes, sous-mentales, sous-maxillaires et spinales, dont l'exérèse est pratiquée le 24 janvier 1967. L'examen histologique montre qu'il s'agit de métastases thyroïdiennes très peu différenciées, avec une forte stroma-réaction hémorragique et une fibrose massive. Le malade est irradié à nouveau en 1967. Une cartographie (août 1967) montre un lobe droit dont la morphologie et la fixation sont normales. Des douleurs osseuses graves apparaissent, sans qu'aucune métastase puisse être décelée. Le Pr. BERNIER considère qu'il s'agit d'une diarrhée motrice qui réagit favorablement à l'administration de codéine-codéthyline. L'examen laparoscopique montre un foie truffé de métastases blanchâtres en taches de bougie, sans substance amyloïde. En 1968, l'examen clinique de la thyroïde est normal. On ne note

aucun élément en faveur d'un phéochromocytome, ni d'une phacomatose. Les coupes histologiques faites lors de la première intervention (1950) sont relues et le diagnostic d'un cancer médullaire du corps thyroïde à stroma amyloïde est posé.

Cas N° 8 : Madame ZAK ... (1^o ans)

A l'âge de 7 ans, une tumeur cervicale antérieure et une diarrhée apparaissent. En 1960, on pose le diagnostic de nodule froid du lobe gauche de la thyroïde avec adénopathies jugulo-carotidiennes bilatérales et une thyroïdectomie totale est pratiquée avec curage jugulo-carotidien droit. En 1965, on constate l'apparition d'une adénopathie trapézienne droite et une miliaire froide, sans signe clinique.

La diarrhée disparaît le lendemain de l'opération, puis rechute deux semaines plus tard. Depuis 1962, la malade a des crises quotidiennes de rubéfaction du visage . En 1966, la malade est adressée au Pr. BERNIER qui établit le caractère moteur de la diarrhée, et qui fait pratiquer le curage de la chaîne trapézienne droite (Pr. GARNIER). Le diagnostic de métastase d'un cancer médullaire à stroma amyloïde de la thyroïde est posé. Le dosage de l'acide 5-hydroxy-indolacétique est normal.

o

o

o

CHAPITRE II : LA THYROCALCITONINE & LE METABOLISME CALCIOUE

Jusqu'en 1963, la parathormone rendait compte de l'aspect hormonal de la régulation du métabolisme calcique. Or, en 1963, HIRSCH, GAUTHIER & MUNSON montrent sur le rat que la cinétique de l'hypocalcémie induite par parathyroïdectomie diffère selon le mode opératoire utilisé, du fait d'une libération par la glande thyroïde d'un facteur hypocalcémiant : la thyrocalcitonine. (T.C.T.) Un extrait de glande thyroïde injecté à des rats entraîne une hypocalcémie et une hypophosphatémie. En 1964, FOSTER, BAGHDIANZ, KUMAR, SLACK, SOLIMAN & McINTYRE vérifient l'origine thyroïdienne du facteur hypocalcémiant, chez la chèvre, dont la vascularisation permet de perfuser isolément la parathyroïde externe ou la thyroïde. TALMAGE, NEIJENSWANDER, & KRAINTZ (1965) confirment également l'origine thyroïdienne de la T.C.T. MILHAUD, MOUKHTAR, BOURICHON et PERAULT (1965), établissent que la thyroïde humaine normale ou goitreuse contient de la T.C.T., qui est active chez l'homme, le singe et le rat. ALIAPOULIOS, VOELKEL et MUNSON confirment l'observation de MILHAUD et coll.

Nature et propriétés de la thyrocalcitonine :

La première méthode d'extraction est décrite par HIRSCH, VOELKEL & MUNSON, mais elle est très peu commode. BAGHDIANZ, FOSTER, EDWARDS, KUMAR, SLACK, SOLIMAN & McINTYRE (1964) proposent une méthode d'extraction et de purification beaucoup plus commode. Plus récemment, POTTS, REISFELD, HIRSCH, WASHED, VOELKEL & MUNSON (1967) décrivent une méthode permettant une purification extrêmement poussée. La T.C.T. est^{un} polypéptide, d'un poids moléculaire d'environ 3.600, composé de 32 acides aminés. L'étude de l'enchaînement est en cours.

Mécanisme de l'effet hypocalcémiant :

MILHAUD, PERAULT & MOUKHTAR ont établi en 1965 le mécanisme de l'effet hypocalcémiant de la T.C.T.

L'hypocalcémie est plus importante chez l'animal à jeun. Dans cette condition, qui supprime l'interférence du calcium au cours de la digestion, ils marquent le rat à l'aide de calcium radioactif puis injectent de la T.C.T. La calcémie et la radioactivité varient au cours du temps, en sorte que la radioactivité spécifique, c'est-à-dire la radioactivité présente par mg de calcium sanguin, reste pratiquement constante ou tend même à s'élever. Sans thyrocalcitonine, la radioactivité spécifique du calcium sanguin diminue de façon monoexponentielle. La constance de la radioactivité spécifique du calcium sérique sous thyrocalcitonine ne peut s'expliquer que si le fonds commun n'est plus alimenté en calcium non radioactif. Or, le calcium non radioactif ne peut provenir, chez le rat à jeun, que du catabolisme osseux. Si le catabolisme osseux cesse, la dilution de la radioactivité du fonds commun par du calcium non radioactif cesse et la baisse de la calcémie et de la radioactivité du sérum résulte de la continuation des processus de sortie hors du fonds commun.

L'arrêt du catabolisme osseux provoqué par la thyrocalcitonine a été vérifié in vivo :

- a) en comparant la cinétique de l'hypocalcémie provoquée par la thyrocalcitonine avec la courbe théorique, calculée en utilisant un modèle du métabolisme du calcium, en état non stationnaire, qui n'est plus alimenté par le catabolisme osseux. La concordance entre les variations théoriques et expérimentales de la calcémie, en fonction du temps, est excellente (MILHAUD, PERAULT & MOUKHTAR, 1965).
- b) En mesurant les variations des principaux paramètres du métabolisme du calcium du rat, normalement alimenté et maintenu en hypocalcémie constante par des injections de thyrocalcitonine retard. Le catabolisme osseux est effondré, l'anabolisme osseux diminué, le coefficient d'absorption (absorption/ingestion) et le bilan sont

c) En constatant une diminution de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline, témoin de la diminution de la destruction du collagène osseux lors du catabolisme de l'os (MARTIN, ROBINSON & McINTYRE, 1966)

In vitro, l'inhibition du catabolisme osseux par la thyrocalcitonine a été confirmée en utilisant la technique de culture de tissu osseux (FRIEDMAN & PAISZ, 1965, ALIAPOLIOS, GOLHABER & MUNSON, 1966, GAILLARD 1966).

La Thyrocalcitonine en pathologie :

Il n'existe aucune affection qui ait été reliée de façon certaine à une hyper ou une hypoproduction de T.C.T., bien que l'hypercalcitonie ait été évoquée comme mécanisme physiopathologique de l'ostéopétrose et du pseudo-hypo-parathyroïdisme.

Il est évidemment particulièrement important de découvrir le premier syndrome indiscutable d'hypercalcitonie.

o

o

o

CHAPITRE III : CYTOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE & THYROCALCITONINE

Le carcinome médullaire de la thyroïde présente le paradoxe d'être un cancer "indifférencié", dont le pronostic est relativement favorable. Il convient donc de considérer de plus près la notion de différenciation d'un cancer thyroïdien. Jusqu'à maintenant, elle impliquait la notion de structures papillaires ou vésiculaires de la tumeur. Il est donc sous-entendu que les cancers thyroïdiens ont pour origine une transformation épithéliomateuse de cellules vésiculaires. Cependant, les thyroïdes normales contiennent d'autres types cellulaires dont il est rarement fait état dans les processus pathologiques humains.

I. Cytologie thyroïdienne des cellules non vésiculaires .

Ces cellules particulières à la glande thyroïde ont été retrouvées chez l'homme et dans de nombreuses espèces animales : elles présentent un certain nombre de caractères morphologiques communs, qui les différencient des cellules vésiculaires, ce qui permet de parler d'un second type de cellules.

En microscopie optique, les cellules intervésiculaires ou parenchymateuses ont été mises en évidence pour la première fois par BARBER (1876), dans la thyroïde du jeune chien. HURTHLE (1894) décrit des cellules riches en protoplasme. Les observations d'ASKANAZY (1898) sur la thyroïde humaine sont très proches de celles de HURTHLE et l'on considère habituellement que les cellules de HURTHLE et celles d'ASKANAZY sont identiques. En 1914, BENSLEY décrit des cellules ovoïdes possédant des granulations : il suppose que ces cellules sont susceptibles de sécréter une substance différente de la thyroxine ou de la thyroglobuline. SEECOF (1927) compare la cytologie thyroïdienne à celle du pancréas endocrine et de l'antéhypophyse et distingue les cellules α (principales ou vésiculaires) et des cellules β ou cellules

riches en mitochondries. Cependant, il faut attendre les travaux de NONIDEZ (1932) pour disposer d'une description plus précise : appliquant la méthode d'imprégnation argentique de CAJAL, à la thyroïde^{de} chiot, il montre qu'un très petit nombre de cellules prennent l'imprégnation. Ces cellules sont grandes, très nettement épithéliales ; elles contiennent des granulations et pourraient sécréter un produit autre que la thyroxine ou la thyroglobuline.

TREMBLAY & PEARSE (1960), appliquant à la thyroïde humaine les méthodes histochimiques qui permettent d'étudier les systèmes enzymatiques oxydatifs suivants : NAD -dianphorase, NADP-dianphorase, succinate déshydrogénase, glucose-6-phosphate déshydrogénase, β -hydroxybutyrate déshydrogénase, isocitrate déshydrogénase à NAD et à NADP, malate et glutamate déshydrogénase à NAD. Les cellules de HURTHLE ont une teneur enzymatique beaucoup plus élevée que les cellules principales, en ce qui concerne le cycle citrique, le cycle des pentoses, la glycolyse, la synthèse des amino-acides et le métabolisme des acides gras.

Les cellules riches en mitochondries de SEECOF ont une teneur aussi très élevée en certains des enzymes : bien que leur rôle ne paraisse pas bien établi, leur ressemblance histochimique et morphologique avec les cellules de HURTHLE laisse penser que les cellules de HURTHLE proviennent de la transformation des cellules riches en mitochondries.

FALCK & coll (1964) utilisant la technique de FALCK (1962) mettent en évidence dans la thyroïde de mouton certaines cellules présentant une réaction de fluorescence spécifique de la 5-hydroxytryptamine : ce qui confirme l'existence d'une deuxième lignée cellulaire dans la thyroïde.

Cette réaction spécifique semble difficile à obtenir dans d'autres espèces mais ceci n'exclut pas pour autant qu'il y ait aussi un second type cellulaire.

En microscopie électronique, les travaux de YOUNG & LEBLOND (1963), confirment l'existence de deux types cellulaires dans la thyroïde. Le terme de cellule claire semble encore plus adéquat en microscopie électronique qu'en microscopie optique pour définir le cytoplasme des cellules de NONIDEZ: l'étude de l'orgastoplasme et de l'appareil de GOLGI révèle une activité parfois modérée, le plus souvent faible. Il n'y a pas de polarité définie. Le cytoplasme contient deux types de granulations les unes zymosène-like, comparables aux granulations des cellules principales, les autres sombres, intravacuolaires, n'existant pas dans les cellules vésiculaires. Les cellules claires, ne sont pas "interfolliculaires", mais comprises dans les acini : elles n'ont cependant aucun contact avec la colloïde. Pour mieux distinguer les cellules principales des cellules claires, certains auteurs ont fait des études dynamiques de la cytologie thyroïdienne.

R Ô L E D E L ' H Y P O P H Y S E

SARKAR et ISLER (1963) étudient l'action de l'hypophysectomie suivie de traitement à la somathormone sur la cytologie thyroïdienne. Les cellules claires augmentent de nombre. Comme le nombre de cellules claires mitotiques est trop faible pour expliquer le nombre de cellules claires nouvellement formées, les auteurs concluent que les cellules ont pour principale origine d'autres cellules thyroïdiennes, qui seraient peut-être des cellules vésiculaires.

Les études de carcinogénèse expérimentale : de AXELRAD & LEBLOND en 1963, mettent aussi en évidence la différence de comportement des deux lignées cellulaires : elles seront étudiées ultérieurement. Au total, malgré les nombreuses descriptions de ces cellules vésiculaires (cellules claires, cellules riches en mitochondries, cellules de HURTHLE ou d'ASKANAZY, cellules "parafolliculaires" de NONIDEZ ...)

leur individualité est bien connue et l'entité que constitue ces diverses cellules à peu près admise : leur rôle reste au moment des travaux d'AZELRAD & LEBLOND encore mystérieux. Il n'est suspecté puis confirmé qu'après la découverte d'une nouvelle hormone thyroïdienne : la thyrocalcitonine.

II. Cellules thyroïdiennes non vésiculaires et sécrétion de thyrocalcitonine

Quand l'existence d'un facteur thyroïdien hypocalcémiant, la thyrocalcitonine a été admise, on a cherché à mettre en évidence le système cellulaire susceptible de sécréter cette hormone. Les méthodes utilisées peuvent être classées en deux catégories : les unes indirectes, permettant d'étudier les modifications de l'aspect cytologique induites par perfusions calciques, les autres directes, permettant la mise en évidence de la thyrocalcitonine dans les cellules thyroïdiennes.

A. Méthodes indirectes : perfusions calciques :

Utilisant la méthode de perfusion thyroïdienne de KUMAR M.A. et Coll.(1963), et les réactions histochimiques employées par TREMBLAY G. et PEARSE A.G.E. (1960) FOSTER V..V McINTYRE, I. et PEARSE A.G.E. (1964) montrent que chez le chien une variation de la concentration en calcium de la solution de perfusion peut entraîner des variations de la teneur enzymatique cellulaire. Dans cette expérience, les animaux sont répartis en trois groupes, en fonction de la concentration en calcium du liquide de perfusion :

- * 5,5 m.Eq/l pour la solution témoin (groupe I)
- * 7 m.Eq/l pour la solution hypercalcique (Groupe II)
- * 4 m.Eq/l pour la solution hypocalcique (Groupe III)

La perfusion en solutions riches en calcium entraîne une augmentation importante de l'activité de la phosphatase acide dans les cellules riches en mitochondries, et une augmentation beaucoup plus modérée dans les cellules vésiculaires : sous l'effet de ces mêmes solutions hypercalciques, on observe une diminution de l'activité^a glycérophosphatase déshydrogénase dans les cellules. Les glandes thyroïdiennes des animaux perfusés avec des solutions hypocalciques ne présentent, par contre, aucune modification d'activité enzymatique par rapport aux glandes thyroïdiennes des animaux du groupe témoin. Il apparaît donc que des trois types de solutions de perfusion utilisées, seules les solutions hypercalciques par rapport au sérum de l'animal normal, sont susceptibles d'entraîner des modifications de l'activité enzymatique des cellules thyroïdiennes.

Les variations de la teneur en enzymes ainsi provoquées sont prédominantes au niveau des cellules riches en mitochondries. Par ailleurs, PEARSE (1966) montre que les cellules "C" (ou cellules de NONIDEZ) présentent une réaction de fluorescence spécifique du 5-hydroxytryptophane.

Les observations histochimiques de FOSTER G.V. et coll. (1964) ont pu être confirmées par MATSUZAWA et KUROSUMI (1967). Ces auteurs comparent l'aspect cytologique des glandes thyroïdes^{d'animaux} ayant reçu une injection de calcium à celui des glandes thyroïdes d'animaux témoins. L'administration de calcium provoque une diminution du nombre de granules sécréteurs spécifiques des cellules claires - granules mises en évidence par YOUNG et LEBLOND (1963). Cette diminution est très rapide la première heure qui suit l'injection mais n'atteint son maximum qu'à la quatrième heure. Ces travaux ont été confirmés en 1968 par ROHR et HASLER. Ces auteurs ont étudié, en microscopie électronique, les modifications des cellules de NONIDEZ après administration prolongée (9 à 28 jours) d'acétate de calcium et de vit. D3

et mis en évidence une augmentation du nombre de ces cellules lors de ce traitement.

B. Méthodes directes : les cellules claires et la calcitonine.

Dans l'expérience de SARKAR et ISLER (1963) effectuée sur le rat, l'hypophysectomie suivie de l'administration d'hormone de croissance entraîne une augmentation des cellules claires. Par ailleurs, MILHAUD et MOUKHTAR ont montré en 1965 sur le rat, que l'hypophisectomie isolée ne modifie pas le contenu de la glande thyroïde en thyrocalcitonine. Les coupes histologiques mettent en évidence les cellules claires, les cellules vésiculaires sont rares.

D'autres expériences, utilisant le dosage biologique des glandes thyroïdes comparé à leur aspect cytologique afin de vérifier les corrélations hormonales de la thyrocalcitonine, tendent à prouver que cette hormone est bien sécrétée par les cellules claires : l'administration de thiouracile à des rats entraîne une augmentation du nombre de cellules claires thyroïdiennes, et un accroissement du contenu en thyrocalcitonine de la glande thyroïde : ces mêmes observations ont été faites chez les animaux parathyroïdectomisés (GITTES & coll., 1966).

Plus récemment, une preuve formelle de la sécrétion de thyrocalcitonine par les cellules claires chez le chien et le rat a été donnée par BUSSOLATI & PEARSE (1967) grâce à des techniques d'immuno-fluorescence. En effet, par ces méthodes, on observe une fluorescence spécifique essentiellement au niveau des cellules de HURTHLE ou de NONIDEZ justifiant le nom de cellule "C" (cellules à calcitonine, en usage depuis un certain temps). Il est à noter que HARGIS & WILLIAMS, en utilisant la même méthode, avaient auparavant trouvé une fluorescence diffuse des cellules thyroïdiennes : mais il semblerait que la thyrocalcitonine employée par ces auteurs pour provoquer des anticorps anti-T.C.T. ait un degré de pureté moindre que celle utilisée par BUSSOLATI & PEARSE.

III. Le cancer médullaire : problème biologique :

Après la mise en évidence de la thyrocalcitonine et ses rapports avec les cellules non vésiculaires de la thyroïde il est nécessaire de savoir si les particularités du cancer médullaire ne sont pas en relation avec ce type cellulaire et cette nouvelle hormone thyroïdienne. Alors que la thyrocalcitonine était encore inconnue, AXELRAD & LEBLOND (1955) ont appliqué chez l'animal des méthodes de carcinogénèse expérimentale, afin d'induire des tumeurs thyroïdiennes. Des rats sont soumis de façon prolongée à un régime carencé en iode : on leur administre par ailleurs une substance carcinogène le 2-aminofluorène. Des cancers thyroïdiens se développent alors fréquemment : ils peuvent être classés en trois groupes : α , β , γ . Les cellules des tumeurs de type α et β sont liées histogénétiquement aux cellules vésiculaires : il n'en est pas ainsi des cellules des tumeurs γ qui semblent issues des cellules claires. Les cancers γ sont des tumeurs "solides", ils peuvent être répartis en cancers différenciés (type γ_1) ou indifférenciés (type γ_2).

Dans son travail sur les cancers médullaires thyroïdiens, qui peuvent se développer spontanément chez le chien et le rat, WILLIAMS (1966) montre que ces cancers d'une part, sont identiques aux tumeurs γ_1 , décrites par AXELRAD & LEBLOND, d'autre part, présentent de nombreux caractères semblables aux cancers médullaires à stroma amyloïde humains (évolution lente, aspect histologique de tumeur "solide", même type cellulaire). Cependant, il n'y a pas de stroma amyloïde dans ces tumeurs animales.

WILLIAMS a pu alors émettre l'hypothèse que ces tumeurs humaines ou animales étaient des cancers différenciés ayant pour origine les cellules claires de la thyroïde.

Or, nous avons vu précédemment que de nombreux arguments sont en faveur de la production de la T.C.T. par les cellules claires appelées cellules "C" (FOSTER, McINTYRE, PEARSE, 1964).

Nous avons donc recherché si le cancer médullaire à stroma amyloïde produit de la thyrocalcitonine.

o

o

o

CHAPITRE IV : CARCINOME MEDULLAIRE A STROMA AMYLOÏDE
DU CORPS THYROÏDE - DOSAGE BIOLOGIQUE DE
L'ACTIVITE T.C.T.

Notre travail concerne huit cas de cancer thyroïdien médullaire à stroma amyloïde, un cas de carcinome médullaire sans stroma amyloïde, et deux cas de cancer thyroïdien papillaire.

MATERIEL & METHODES :

Le dosage biologique de l'activité T.C.T. a été effectué sur les tissus cancéreux (tumeur primitive et métastase ganglionnaire) et sur les sérums.

Les tissus cancéreux ont été prélevés au cours de l'exérèse chirurgicale ou par biopsie, ils sont recueillis sur place et transmis aussitôt au laboratoire où l'extraction est faite immédiatement, suivant la méthode de BACHDIANTZ & coll., utilisée pour préparer la T.C.T.. Si l'extraction doit être différée, les pièces opératoires sont immédiatement congelées à -40°C. , et conservées à -20°C. jusqu'à extraction. Les extraits, une fois obtenus, sont eux-mêmes congelés à -40°C. et conservés à -20°C. jusqu'au moment du dosage. Les sangs, où l'on doit doser l'activité T.C.T., sont recueillis dans des tubes secs non héparinés et centrifugés rapidement. Le sérum est alors congelé à -40°C. et conservé à -20°C. jusqu'au moment du dosage. On utilise des rats Wistar C.F. femelles de 28 jours, appartenant tous au même lot, répartis dans les divers groupes suivant les tables de hasard.

Le dosage biologique est effectué en deux points, c'est-à-dire que chaque préparation (T.C.T. ou extrait, ou sérum) est testée sur deux groupes d'animaux, l'un recevant une dose quatre fois plus faible que l'autre. 0,2 ml. d'extrait tissulaire dilué dans du tampon acétate sont injectés dans la veine de la queue. La dilution de l'extrait dans le tampon est déterminée au cours du dosage

préliminaire. L'ensemble des groupes utilisés est résumé dans ee tableau suivant :

T A B L E A U I

groupe	Nature du produit à tester	Volume ou activité testés	Volume tampon ajouté	Volume total injecté
I.	Tampon acétate		0,2 ml	0,2 ml
2.	T.C.T.	5 mU.MRC	0,2 ml	0,2 ml.
3.	T.C.T.	20 mU.MRC	0,2 ml	0,2 ml
4.	Extrait tissulaire	0,05 ml	0,15 ml	0,2 ml
5.	Extrait tissulaire	0,2 ml		0,2 ml
6.	Sérum normal	0,125 ml	0,375 ml	0,5 ml
7.	Sérum normal	0,5 ml		0,5 ml
8.	Sérum à tester	0,125 ml	0,375 ml	0,5 ml
9.	Sérum à tester	0,5 ml		0,5 ml

La T.C.T. servant de référence est préparée au laboratoire, à partir de thyroïdes de porc. Elle est dosée en m.U M.R.C. Un groupe d'animaux témoins reçoit du tampon acétate, qui sert de solvant à la T.C.T. et aux extraits tissulaires. Pour le dosage de l'activité T.C.T. du sérum, les animaux témoins reçoivent du sérum de sujet normal, dont l'activité T.C.T. n'est pas décelable dans ces conditions expérimentales.

Les rats sont saignés une heure après l'injection.

par ponction du sinus rétro-orbitaire. Le sang est recueilli dans des tubes de 0,5 ml et centrifugé. La calcémie est pratiquée sur 0,1 ml de sérum par photométrie de flamme. La phosphatémie est mesurée sur 20 µl de sérum par spectrophotométrie suivant la méthode de CHEN, TORIBARA & WARNER (1956). La lecture est faite à 700 mµ. L'activité hypocalcémiante est exprimée en mU M.R.C., par mg de poids sec de tissu, ou par ml de sérum. L'activité hypophosphatémiante est exprimée de la même façon, mais à l'aide d'une unité nouvelle, qui est définie à l'aide de l'intensité de l'hypophosphatémie produite par la T.C.T/étalon chez le rat. Les résultats sont traités statistiquement, en étudiant sur les courbes effet-logarithme de la dose les paramètres suivants : parallélisme, différences d'ordonnées, contraste.

Effet de la T.C.T. et des extraits de carcinome médullaire sur la radioactivité spécifique du calcium sanguin et la phosphatémie : au temps 0, une injection de Calcium 45 est effectuée. Au temps 1 heure, on prélève du sang par ponction du sinus rétroorbitaire et on administre le tampon au groupe 1, la T.C.T. au groupe 2, l'extrait de tumeur primitive au groupe 3, et l'extrait de tumeur primitive au groupe 4. Le sang est prélevé de la même façon au temps deux heures. La radioactivité totale et spécifique de chaque sérum est mesurée sur des plaques, comptées avec un compteur à flux gazeux et bas bruit de fond. L'étude statistique est faite par groupe. La comparaison entre les groupes est effectuée par un test des variations de la radioactivité spécifique du calcium sanguin et la phosphatémie .

R E S U L T A T S

Le tableau II rapporte des dosages relatifs à trois thyroïdes de carcinomes médullaires à stroma amyloïde.

TABLEAU II : T.C.T. et carcinomes
médullaires de la thyroïde

Observations	Activité hypocalcémiante en mU/M.P.C./mg	Activité hypophosphatémiante en mU M.P.C./mg
Cas N° 2	4,0	4,1
AND ...	(*) 2,7 - 5,9	(*) 3,2 - 5,4
Cas N° 4	8,2	8,0
ROB ...	(*) 5,5 - 12,2	(*) 6 - 12,7
Cas N° 8	23,9	10,5
STR ...	(*) 17,2 - 33,6	(*) 6,5 - 17,0
Thyroïde normale	0,04	

(*) Limite inférieure et supérieure du dosage $P < 0,05$

Il ressort de ce tableau que la teneur en activité hypocalcémiante du carcinome médullaire à stroma amyloïde est de 100 à 600 fois plus forte que celle de la thyroïde normale par unité de poids de tissu sec.

Le rapport des valeurs moyennes :

$$\frac{\text{activité hypocalcémiante}}{\text{activité hypophosphatémiante}}$$

est pratiquement de 1 (cas N° 2 et 4) : dans le cas N° 8, il est supérieur à 1, mais la limite inférieure de l'activité hypocalcémiante est identique à la limite supérieure de l'activité hypophosphatémiante ($P < 0,05$).

TABLEAU III : T.C.T. & METASTASES GANGLIONNAIRES
DU CARCINOME MEDULLAIRE A STROMA
AMYLOIDE

Observations	Activité hypocalcémiant en mU/mg	Activité hypophosphatémiant en mU/mg
Cas N° 1	4,3	4,6
CES ...	(*) 2,6 - 8,1	(*) 3,8 - 6,1
Cas N° 3	5,4	4,4
DIM ...	(*) 4,7 - 6,3	(*) 3,1 - 6,4
Cas N° 4	7,5	8,0
ROB ...	(*) 5,2 - 10,9	(*) 6,4 - 10,0
Cancer papillaire	0	0
Ganglion normal	0	0

(*) limite inférieure et supérieure du dosage $P < 0,05$

Il ressort du Tableau III que les activités hypocalcémiant et hypophosphatémiant des métastases ganglionnaires du carcinome médullaire à stroma amyloïde sont considérables et de l'ordre de celle de la tumeur primitive. Dans tous les cas le rapport des valeurs moyennes :

$$\frac{\text{activité hypocalcémiant}}{\text{activité hypophosphatémiant}}$$

est proche de l'unité.

Remarquons enfin qu'à partir d'une métastase ganglionnaire de cancer papillaire de la thyroïde ou d'un ganglion lymphatique normal, aucune activité hypocalcémiant ou hypophosphatémiant n'a pu être extraite.

TABLEAU IV : CARCINOME MEDULLAIRE & ACTIVITE
HYPOCALCEMIANTE DU SANG

Observations	Activité hypocalcémiante en mU/ml
<u>CAS N° 1</u>	54,0
CES ...	(*) 32,0 - 92,0
<u>Cas N° 3</u>	46,4
DIM ...	(*) 26,8 - 122,9
	32,4
<u>Cas N° 4</u>	(*) 24,8 - 42,0
ROB ...	
<u>Cas N° 5</u>	23,7
Bon ...	(*) 10,5 - 49,7
<u>Cas N° 6</u>	44,7
ZAK ...	(*) 19,7 - 99,0
Cancer médullaire sans stroma amyloïde	0
Cancer papillaire	0
Sérum normal	indosable
(*) limite inférieure et supérieure du dosage P < 0,05	

Il ressort du Tableau IV que l'activité hypocalcémiante du sérum est très importante dans le cancer médullaire à stroma amyloïde, alors qu'elle n'est pas décelable dans le sang d'un malade atteint de cancer médullaire sans stroma amyloïde. Elle n'a pu être mise en évidence dans un cas de cancer papillaire de la thyroïde et n'est pas dosable chez le sujet normal dans les conditions expérimentales utilisées.

TABEAU V : ACTIVITE HYPOCALCEMIANTE & HYPO-
PHOSPHATEMIANTE DU SANG DANS LE
CARCINOME MEDULLAIRE A STROMA AMYLOIDE

Observations	Activité hypocalcémiant en m.U/ml	Activité hypophosphorémiant en m.U/ml
Cas N° 3	46,4	33,8
DIM ...	(*) 26,1 - 122,5	(*) 6,9 - 118,4
(*) limite inférieure et supérieure du dosage $P < 0,05$		

TABEAU VI : EFFET DU TRAITEMENT DU CARCINOME
MEDULLAIRE SUR L'ACTIVITE HYPOCALCEMIANTE
DU SERUM

Observations	Activité hypocalcémiant en m.U/ml	
Cas N° 1		
CES ...	46,4	avant opération
	0	après opération
Cas N° 2		après opération
AND ...	0	
Cas N° 7		
TAR ...	traces	après opération & irradiation

Le tableau V montre clairement à propos du cas N° 1 que l'exérèse chirurgicale de métastases apparues récemment fait disparaître l'activité hypocalcémiant du sang. Cette activité est absente dans le cas N° 2 après exérèse chirurgicale, et dans le cas N° 7, qui ne présentait aucun signe d'évolutivité huit mois après l'intervention chirurgicale et radiothérapie.

Mécanismes des effets thyrocalcémiants des extraits de
carcinome médullaire à stroma amyloïde :

Il ressort du tableau VII que chez le rat, l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie maximales consécutives à l'administration d'extraits de la tumeur primitive ou de la métastase sont identiques à celles qui résultent de l'injection.

TABLEAU VII : COMPARAISON ENTRE LES EFFETS HYPOCALCEMIANTS
HYPOPHOSPHATEMIANTS D'EXTRAITS DE CANCER MEDULLAIRE A
STROMA AMYLOIDE & DE LA T.C.T.

ions	TAMPON	TCT	GANGLION	THYROIDE		
: mg/l	-0,8 [±] 1,07	-27,6 [±] 2,40	-29,2 [±] 1,53	-27,8 [±] 1,02		
	TA/TCT	TA/GAN	TA/THY	TCT/GAN	TCT/THY	GAN/THY
S	28,4 [±] 2,71	30 [±] 1,85	28,6 [±] 1,47	1,6 [±] 2,92	0,2 [±] 2,89	1,4 [±] 2,13
P.	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	N.S.	N.S.	N.S.
=====						
ions	TAMPON	TCT	GANGLION	THYROIDE		
: mg/l	-5,4 [±] 1,63	-23 [±] 5,36	-31,2 [±] 2,96	-28,6 [±] 0,51		
	TA/TCT	TA/GAN	TA/THY	TCT/GAN	TCT/THY	GAN/THY
S	17,6 [±] 5,36	25,8 [±] 3,4	23,2 [±] 1,72	8,2 [±] 5,9	5,6 [±] 5,13	2,6 [±] 3
P.	P < 0,02	P < 0,0001	P < 0,0001	N.S.	N.S.	N.S.

MILHAUD, MOUKHTAR & PERAULT (1965) ont établi le mécanisme de l'effet hypocalcémiant de la T.C.T. in vivo, en interprétant les variations de la radioactivité spécifique du calcium sanguin du rat à jeun, avant préalablement reçu une injection de calcium T.C.T. arrête la décroissance de la radioactivité spécifique du calcium sanguin, ce qui implique l'arrêt de la dilution du calcium actif du fonds commun par du calcium non radioactif. Or, dans les conditions expérimentales utilisées, le calcium non radioactif provient du catabolisme osseux : par conséquent, la T.C.T. arrête le catabolisme osseux. Nous avons utilisé le même type

expériences pour établir l'identité du mécanisme d'action de la T.C.T. et des extraits tissulaires.

TABLEAU VIII : COMPARAISON DE L'EFFET DE LA
THYROCALCITONINE & DES EXTRAITS CANGLIONNAIRES
DE CANCER MEDULLAIRE SUR LA DECROISSANCE DE LA
RADIOACTIVITE SPECIFIQUE DU CALCIUM SANGUIN

ure ingestion ps 1. heure	TA.	T.C.T.	GAN.	THY.
ioactivite c. temps 1 h	1452 ± 80,6	1457 ± 58,1	1350 ± 45,3	1469 ± 55,0
ioactivite c. temps 2 h	814 ± 27,0	948 ± 32,8	933 ± 42,6	961 ± 27,4

Le tableau VIII montre que la TCT et les extraits
sulaires diminuent de façon hautement significative la décroissance
la radioactivité spécifique du calcium sanguin. En revanche, il n'y
a jamais de différence significative de l'effet de la TCT et, soit
l'effet de l'extrait de carcionome médullaire (THY) soit l'effet de
l'extrait de métastase canglionnaire (GAN).

o

o

o

DISCUSSION

Nous avons constaté que le cancer médullaire à stroma amyloïde de la thyroïde contient des quantités très importantes de facteur hypocalcémiant et hypophosphatémiant, et que ces facteurs sont secrétés dans le sang.

La première question qui se pose est de savoir s'il s'agit de thyrocalcitonine. Les arguments en faveur de l'identité des deux substances sont les suivants :

1. la méthode d'extraction et de purification employée est celle qui est utilisée pour extraire et purifier la T.C.T. à partir de thyroïde de porc, de singe et d'homme.
2. les extraits purifiés de carcinome médullaire ou de métastase sont à la fois hypocalcémiants et hypophosphatémiants chez le rat. Or, la T.C.T. est la seule hormone qui possède ces deux effets. De plus, le rapport des effets hypocalcémiants et hypophosphatémiants des extraits de tumeur primitive (3 cas), de métastase (3 cas) ou du sang (1 cas), est semblable à celui de la T.C.T. pure.
3. Le mécanisme de l'effet hypocalcémiant de l'extrait de tumeur primitive ou de métastase est le même que celui de la T.C.T. Nous avons répété avec des extraits l'expérience qui a établi l'hypocalcémie provoquée par la T.C.T. et la conséquence de l'inhibition du catabolisme osseux (MILHAUD, PERAULT & MOUKHTAR, 1965). L'extrait de cancer médullaire à stroma amyloïde et de métastase ganglionnaire modifient exactement comme la T.C.T., la radioactivité spécifique du calcium sanguin, du rat, préalablement marqué à l'aide de calcium ⁴⁵.

MEYER & ABDEL BADRI (1968) ont confirmé à propos d'un cas de carcinome médullaire à troma amyloïde que l'extrait de thyroïde possède une activité hypocalcémiant beaucoup plus forte que la thyroïde normale. Ils constatent que les cellules tumorales contiennent de nombreux granules identiques à ceux de cellules claires.

La T.C.T. est sécrétée dans le sang en quantité très importante, réalisant ainsi le premier exemple clinique certain d'hypercalcitonie, chez l'homme dont il conviendra de rechercher ultérieurement la traduction clinique et biologique. La sensibilité du dosage biologique utilisé ne permet pas la mesure directe de la T.C.T. normalement présente dans le sérum. Une augmentation de l'activité T.C.T. du sérum a permis de poser le diagnostic de carcinome médullaire chez un malade qui ne présentait qu'une diarrhée motrice modérée et une adénopathie cervicale chronique : ce diagnostic a été par la suite confirmé par la scintigraphie thyroïdienne et l'examen histologique. Le dosage biologique de la thyrocalcitonine dans le sérum peut donc être de grande utilité en l'absence d'éléments aisément biopsiables, soit pour poser le diagnostic, soit pour suivre l'évolution de cette affection après opération et irradiation.

La production de T.C.T. par le cancer médullaire implique la différenciation de cette tumeur vers les cellules claires ou cellules "C" de la thyroïde. Il est donc faux de considérer que ce cancer n'est pas différencié parce qu'il ne contient ni vésicule ni papille. Il est parfaitement différencié, ce qui explique le pronostic relativement favorable et la lenteur de l'évolution de cette affection.

Remarquons que, de façon inconstante d'autres sécrétions pathologiques ont été mises en évidence dans le carcinome médullaire : hypersérotonie (WILLIAMS, 1966/B.)

et la prostaglandine dans la thyroïde (WILLIAMS, KARIM & SANDLER, 1968). Mais seule la T.C.T. est présente dans tous les cas évolutifs étudiés.

Notre travail établit que le cancer médullaire à stroma amyloïde est une entité biologique.

o o

o

C O N C L U S I O N S

Le carcinome médullaire à stroma amyloïde est formé de cellules qui, selon WILLIAMS, ont une origine parafolliculaire. Or, selon PEARSE, certaines cellules parafolliculaires, qu'il appelle cellules "C", secrètent de la thyrocalcitonine. Nous avons établi que le carcinome médullaire à stroma amyloïde du corps thyroïde produit de la thyrocalcitonine :

- dans les trois prélèvements thyroïdiens effectués, nous avons trouvé une activité hypocalcémiante cent à six cents fois plus élevée que dans le sérum.

- dans les trois cas de métastases ganglionnaires lymphatiques, l'activité était du même ordre de grandeur que la tumeur primitive, alors que cette activité est nulle dans les ganglions lymphatiques.

- chez les cinq malades, avant l'exérèse de la tumeur primitive ou des métastases ganglionnaires, nous avons trouvé dans le sang une activité de type thyrocalcitonine très importante.

- chez un malade, cette activité avait disparu du sérum après exérèse de la tumeur.

Cette activité n'existe ni dans le sérum d'un sujet atteint de cancer médullaire sans stroma amyloïde, ni dans le sérum ou la tumeur de deux malades atteints de cancer thyroïdien papillaire.

Nous avons donc établi que le carcinome médullaire à stroma amyloïde du corps thyroïde est un cancer

produisant des quantités importantes de thyrocalcitonine qui est sécrétée dans le sang, ce qui s'accorde avec la conception selon laquelle il s'agit d'un cancer différencié à cellules "C." Cette différenciation explique aussi le cours relativement peu malin de cette affection.

L'étude clinique et biologique de ces cas devrait permettre d'identifier le syndrome d'hypercalcémie, dont c'est le premier exemple certain.

o o

o

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Vu, le Président de thèse, Vu, le Doyen de la Faculté,

J. HAMBURGER,

G. BROUET,

ALIAPOULIOS M.A., GOLDBABER P., MUNSON P.L.,

Thyrocalcitonin, inhibition of bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture. Science, 151, 330, 1966.

ALIAPOULIOS M.A., VOELKEL E.F., MUNSON P.L.

Assay of human thyroid glands for thyrocalcitonin activity. J. Clin. End. 26, 897, 1966.

AXELRAD A.A., LEBLOND C.P.

Induction of thyroid tumors in rats by low iodine diet. Cancer, 8, 339, 1955.

BAGHDIAANTZ A., FOSTER G.V., EDWARDS A., KUMAR M.A., SLACK E., SOLIMAN H.A., MCINTYRE I.

Extraction and purification of calcitonin. Nature, 203, 1027, 1964.

BAUER W.G., TEITELBAUM S.L.

Thyrocalcitonin activity of particulate fractions of thyroid glands. Lab. Investigations, 15, 323, 1966.

BERGSTROM S., CARLSON L.A., EXELUND L.G., ORÖ L.

Cardiovascular and metabolic response to infusions of prostaglandin E and to simultaneous infusions of Noradrenaline and Prostaglandin E in man. Acta Phys. Scand. 64, 332, 1965.

BERNIER J.J., BOUVRY M., CATTAN D., PROST A.,

Diarrhée motrice par cancer thyroïdien. Nouvelle entité anatomo-clinique. Bull. et Mém. Soc. Med. Hôpitaux de Paris, 117, 1191, 1966.

BERNIER J.J., BOUVRY M., CATTAN D., PROST A.

Diarrhée motrice par cancer thyroïdien. Nouvelle entité anatomo-clinique. Presse Médicale, 75, 593, 1967.

BUSSOLATI G., PEARSE A.G.E.

Immunofluorescent localization of thyrocalcitonin, in the "C" cells of pig and dog thyroid. J. of Endocrinology, 37, 205, 1967.

CAPVALHEIRA A.F., PEARSE A.G.E.,

Comparative cytochemistry of "C" cells esterases in the mammalian thyroid - parathyroid complex. Histochemic, 8, 175, 1967.

- CHAUSMER A., MITTLEMAN R., WALLACH S.
Studies on thyrocalcitonin action.
Endocrinology, 79, 131, 1966.
- CHEN P.S., TORIBARA T.Y., WARNER H.
Microdetermination of phosphorin.
Analyt. chem., 28, 1756, 1956.
- FALCK B.
Observations on possibilities of cellular localization of monoamines by fluorescence method.
Acta Phys. Scand. (suppl.) 56, 197, 1962.
- FALCK B., LARSON B., Von MECKLENBURG C., ROSENGREN E., SVENAEUS K.
On the presence of a second specific cell system in mammalian thyroid gland.
Acta Phys. Scand., 62, 491, 1964.
- FOSTER G.V., BAGHDIA NTZ A., KUMAR M.A., SLACK E., SOLIMAN M.A.,
McINTYRE I.
Thyroid origin of calcitonin.
Nature, 202, 1303, 1964.
- FOSTER G.V., McINTYRE I., PEARSE A.G.E.,
Calcitonin production and the mitochondrial rich cells of the dog thyroid.
Nature, 203, 1029, 1964.
- FRIEDMAN J., RAISZ L.G.
Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption in tissue culture.
Science, 150, 1463, 1965.
- GAILLARD P.J.
Bone culture studies with calcitonin.
Fourth European Symposium on calcified tissues, LEIDEN.
- GERARD-MARCHANT R.
L'épithélioma médullaire à stroma amyloïde du corps thyroïde.
J. de Chirurgie, 90, 337, 1967.
- GITTES R.F., MUNSON P.L., TOVERUD S.V.,
Effect of plasma calcium on thyrocalcitonin content of rat thyroid glands.
Fed. Proceedings, 25, 946, 1966.
- HAZARD J.B., CRILE G. Jr., DINSMORE R.S., HAWK W.A., KENYON,
Neoplasms of the thyroid, classification, morphology and treatment.
A.M.A. Arch. Path. 53, 502, 1955.

HAZARD J.B., HAWK W.A., CRILE G. Jr.

Medullary (solid) carcinoma of the thyroid
A clinicopathologic entity.
J. Of clin. Endocrinology, 19, 152, 1959.

HIRSCH P.F., GAUTHIER G.F., MUNSON P.L.

Thyroid hypocalcemic principle and recurrent
laryngeal nerve injury as factors affecting
the response to parathyroidectomy in rats
Endocrinology, 73, 244, 1963.

HIRSCH P.F., VOELKEL E.F., MUNSON P.L.

Thyrocalcitonin : hypocalcemic, hypophospha-
temic principle of the thyroid gland.
Science, 146, 412, 1964.

HORN R.G. Jr.

Carcinoma of the thyroid. Description of a dis-
tinctive morphological variant and report of seven
cases.
Cancer, 4, 697, 1961.

JOHNSON C.G. Jr., DEISS W.P.

Inhibitory effect of thyrocalcitonin on calcium
release "in vivo" and on bone.
Endocrinology, 78, 1139, 1966.

LJUNGBERG O., CEDERQUIST E., VON STUDNITZ W.

Medullary thyroid carcinoma and Pheochromocytoma :
A familial chromaffinomatosis.
Brit. Med. J. 1967, 1, 279.

LIEVRE J.A., MILHAUD G., TUBIANA M., GERARD-MARCHANT P.,
CAMUS J.P.

A paraître à la Soc. Méd. des Hôp. de Paris.

MARTIN T.J., ROBINSON G.J. & McINTYRE I.

The mode of action of thyrocalcitonin
The Lancet, 1966, I, 900.

MATSUZAWA T., KUROSUMI K.

Morphological changes in the parafollicular cells
of the rat on thyroid glands after administration
of calcium shown by electron microscopy.
Nature 213, 927, 1967.

MEYER, ABDEL, PADRI W.

Granules and thyrocalcitonin-like activity in
medullary carcinoma of the thyroid gland
The New England, J. of Medicine 278, 523, 1968.

- MILHAUD G., MOUKHTAR M.S.
Hypophysectomie et thyrocalcitonine
C.R. Acad. Sc. Paris, 260, 3179, 1965.
- MILHAUD G., MOUKHTAR M.S., BOURICHON J., PERAULT A.M.
Existence et activité de la thyrocalcitonine chez l'homme.
C.R. Acad. Sc. Paris, 261, 4513, 1965.
- MILHAUD G., PERAULT A.M., MOUKHTAR M.S.
Etude du mécanisme de l'action hypocalcémisante de la thyrocalcitonine.
C.R. Acad. Sc. Paris, 261, 813, 1965.
- MILHAUD G., MOUKHTAR M.S.
Thyrocalcitonin : effects on calcium kinetics in the rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 123, 207, 1966.
- MILHAUD G., TUBIANA M., PARMENTIER C., COUTRIS G.
Epithelioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine.
C.R. Acad. Sc. Paris, 266, 608, 1968.
- NAIRN R.G.
Fluorescent proteint tracing,
1ère édition, n. 122, 1962, EDIMBOURG (Livingstone).
- NONIDEZ J.F.
The origin of the "parafollicular" cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog
Amer. J. of Anat., 40, 470, 1931/1932.
- NONIDEZ J.F.
Further observations on parafollicular cells of mammalian thyroid.
Anat. Rec., 53, 339, 1932.
- ORIMO H.
Influence of age on the hypocalcemic effect of thyrocalcitonin in rats.
Fed. Proc., 26, 368, 1967.
- PEARSE A.G.E.
5-Hydroxytryptophan uptake by dog thyroid "C" cells and its possible significance in polypeptide hormone production
Nature, 211, 598, 1966.
- PEARSE A.G.E.
The cytochemistry of the thyroid "C" cells and their relation to thyrocalcitonin.
Proc. of the Royal Soc. (série B), 1164, 478, 1966.

PEARSE A.G.E., CARVALHEIRA A.F.

Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin
of rodent thyroid "C" cells .
Nature, 214, 920, 1967.

PECHET M.M., BOBADILLA E., CARROLL E.L., HESSE R.M.

Regulation of bone resorption and formation.
Am. J. of Medicine, 43, 696, 1967.

POTTS J.T. Jr., REISFELD P.A., HIRSCH P.F., WASHTED A.B.,
VOELKEL E.F., MUNSON P.L.

Purification of porcine thyrocalcitonin.
Proc. Nat. Acad. Sc. (U.S.A.), 58, 328, 1967.

RAISZ L., WILLIAMS Y.W.A., FRIEDMAN J.,

Thyrocalcitonin and bone resorption. Studies
employing a tissue culture bioassay.
Amer. J. of Medicine, 43, 684, 1967.

ROHR H.P., HASLER,

The parafollicular cells of thyroid gland as a
possible site of production of thyrocalcitonin.
An electron microscopy examination of the thyroid
gland of the rat after stimulation of calcium acetate
and vitamin D3.
Experientia, 24, 152, 1968.

SARKAR S.K., ISLER HK,

Origin of the "light cells" of the thyroid gland
Endocrinology, 73, 100, 1963.

SEECOF D.P.

Studies of mitochondria II the occurrence of mito-
chondria rich and mitochondria poor cells in the
thyroid gland of man and animals.
Amer. J. of Path., 3, 365, 1927.

TALMAGE R.Y., NEVENSCHWANDER J., KRAINTZ L.

Evidence for the existence of thyrocalcitonin in
the rat.
Endocrinology, 76, 103, 1965.

TASHJAN A.H. Jr., VOELKEL E.F.

Thyrocalcitonin : partition on carboxymethyl-
sephadex G. 25 and characterization by disc. Gel.
Electrophoresis.
Amer. Journal of Medicine, 43, 668, 1967.

TREMBLAY G., PEARSE A.G.E.

Histochemistry of oxydative enzyme systems
in the human thyroid, with special reference to
ASKANAZY cells.
J. of Path. Bact. 80, 353, 1960.

WALLACH S., CHAUSMER A., MITTLEMAN P., DIMICH A.

In vivo inhibition of bone resorption by thyrocalcitonin.

Endocrinology, 81, 993, 1967.

WILLIAMS E.D.

A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma.

J. of Clin. Path., 18, 288, 1965.

WILLIAMS E.D.

Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid

J. of Clin. Path., 19, 114, 1966 a.

WILLIAMS E.D.

Diarrhea and carcinoma

Proc. of the Royal Soc. Med., 59, 602, 1966 b.

WILLIAMS E.D., BROWN C.L., DONIACH I.,

Pathological and clinical findings in a serie of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid.

J. of Clin. Path., 19, 103, 1966.

WILLIAMS E.D., KARIM S.M.M., SANDLER M.

Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid.

The Lancet, 1968, i, 22

WILLIAMS E.D., POLLOCK.

Multiple nucosal neuromata with endocrine tumours : a syndrome allied to Von Recklinghausen's disease.

J. of Path. Bact. 91, 71, 1966.

WOOLNER L.B., BEARS O.H., BLACK B.M., McCONAMEY W.M., KEATINGS F.Jr.

Classification and prognosis of thyroid carcinoma : a study of 885 cases observed in a thirty years period.

Amer. J. of Surgery, 102, 354, 1961.

YOUNG B.A., LEBLOND C.P.

The light cell compared to the follicular cell in the thyroid gland of the rat.

Endocrinology, 73, 669, 1963.

o

o

o

